



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2014

---

## **Metabolische Azidose und Progression der chronischen Niereninsuffizienz**

Mohebbi, Nilufar

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-107549>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Mohebbi, Nilufar (2014). Metabolische Azidose und Progression der chronischen Niereninsuffizienz. Leading Opinions. *Innere Medizin*, (1):76-79.

Eine neue Target für Nephroprotektion?

# Metabolische Azidose und Progression der chronischen Niereninsuffizienz

Metabolische Azidose ist eine typische Komplikation der chronischen Nierenerkrankung (CKD), deren Prävalenz mit zunehmender Niereninsuffizienz steigt.<sup>1,2</sup> Bereits eine milde metabolische Azidose ist mit vermehrtem Eiweiss-Abbau und Muskelverlust bis hin zur Kachexie assoziiert. Des Weiteren wurden bei Patienten mit metabolischer Azidose und chronischer Niereninsuffizienz eine Assoziation mit renaler Osteopathie, Inflammation sowie Insulinresistenz und eine erhöhte Morbidität sowie Mortalität beschrieben.<sup>2-4</sup>



N. Mohebbi, Zürich

## Alkalithherapie zur Progressionshemmung der chronischen Niereninsuffizienz – evidenzbasiert?

Obwohl die ersten tierexperimentellen Arbeiten über die Rolle der metabolischen Azidose bei der Progression der chronischen Niereninsuffizienz bereits vor fast 30 Jahren publiziert wurden,<sup>5-10</sup> hat es viele Jahre gebraucht, bis die ersten randomisierten klinischen Studien bei Menschen durchgeführt wurden. De Brito et al führten 2009 die erste randomisierte und kontrollierte Studie bei 134 Patienten mit chronischer

Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 15–30ml/min/1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche) durch, die den Effekt einer Alkalithherapie auf die Progression der chronischen Niereninsuffizienz sowie den Einfluss dieser Therapie auf den Ernährungszustand dieser Patienten untersuchte.<sup>11</sup> Die Randomisierung erfolgte entweder zu einer täglichen Einnahme von Natriumbikarbonat-Tabletten mit einem Zielbikarbonat von  $\geq 23$ mmol/l oder zur Standardtherapie mit üblichen klinischen und laborchemischen Kontrollen. Bei Studienabschluss nach 2 Jahren war die Abnahme der Kreati-

ninclearance in der Bikarbonatgruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (1,88ml/min vs. 5,93ml/min, Abb. 1). Des Weiteren entwickelten signifikant weniger Patienten eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 2).

Interessanterweise bestand auch kein Unterschied bezüglich der Nebenwirkungen einer Natriumbikarbonatbehandlung im Sinne einer Verschlechterung des Blutdruckprofils, einer Zunahme von Ödemen oder einer kardialen Dekompensation.

Zahlreiche Studien wurden inzwischen seit dieser ersten Publikation durchgeführt und konnten die Studienergebnisse bestätigen.<sup>12-18</sup> Eine Metaanalyse von drei Langzeitstudien aus dem Jahr 2012, welche auch die Studie von de Brito<sup>11</sup> beinhaltet, konnte einen signifikant geringeren Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von durchschnittlich 3,2ml/min/1,73m<sup>2</sup> sowie einen verminderten Dialysebedarf bei Patienten unter Alkalithherapie zeigen.<sup>18</sup>

## KeyPoints

- Die Alkalithherapie ist in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz eine effektive, sichere sowie kostengünstige Therapieoption mit nephroprotektiver Wirkung.
- Die adäquate Dosis sowie der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Alkalithherapie bei der Behandlung der verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz müssen anhand von zukünftigen Studien geklärt werden.
- Pathophysiologisch wurden in mehreren Arbeiten der Einfluss von Aldosteron und Endothelin sowie die Aktivierung des Komplementsystems als ursächlich beschrieben.

### Alkalithherapie auch bei leichtgradiger Niereninsuffizienz sinnvoll?

Aufgrund der positiven Ergebnisse der Studie von de Brito et al folgte in den letzten Jahren eine Reihe von klinischen Studien, die den potenziellen Benefit einer Alkalithherapie bei weiteren Patientengruppen untersucht haben. Zwei Arbeiten von Wesson und Mitarbeiter haben bei Patienten mit hypertensiver Nephropathie und chronischer Niereninsuffizienz den Effekt einer Alkalithherapie auf die Progression der Niereninsuffizienz sowie mögliche zugrunde liegenden Me-

chanismen untersucht.<sup>12, 13</sup> Bei einer der Studien handelte es sich um eine placebokontrollierte randomisierte verblindete Studie mit einem 5-Jahres-Follow-up, bei der die Patienten entweder mit Placebo, Natriumbikarbonat oder Natriumchlorid behandelt wurden.<sup>13</sup> Insgesamt wurden in beiden Studien Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zwischen 25 und 85ml/min eingeschlossen und in beiden Studien konnte ein signifikant geringerer Abfall der eGFR unter Alkalithherapie im Vergleich zu Kontrollpatienten gezeigt werden.

### Alkalithherapie auch bei fehlender metabolischer Azidose von Vorteil?

Sowohl tierexperimentell als auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sogar bei normaler Bikarbonatkonzentration eine Alkalithherapie zu einer besseren Erhaltung der Nierenfunktion führt.<sup>13, 19</sup> Ratten, die nach 2/3-Nephrektomie entweder mit Aldosteron-, Endothelinrezeptorantagonisten oder mit Natriumbikarbonat behandelt wurden, zeigten unter der Therapie mit Natriumbikarbonat den grössten positiven Effekt auf die Erhaltung der GFR.<sup>19</sup> Mahajan und Kollegen haben 120 Patienten mit hypertensiver Nephropathie und einer durchschnittlichen eGFR von 60–90ml/min in einer randomisierten Studie in 3 Gruppen aufgeteilt und jeweils mit Natriumchlorid, Natriumbikarbonat oder Placebo behandelt. Nach 5 Jahren war sowohl die Cystatin-basierte als auch Kreatinin-basierte eGFR in der Bikarbonat-behandelten Gruppe signifikant höher als in den beiden Vergleichsgruppen.<sup>13</sup>

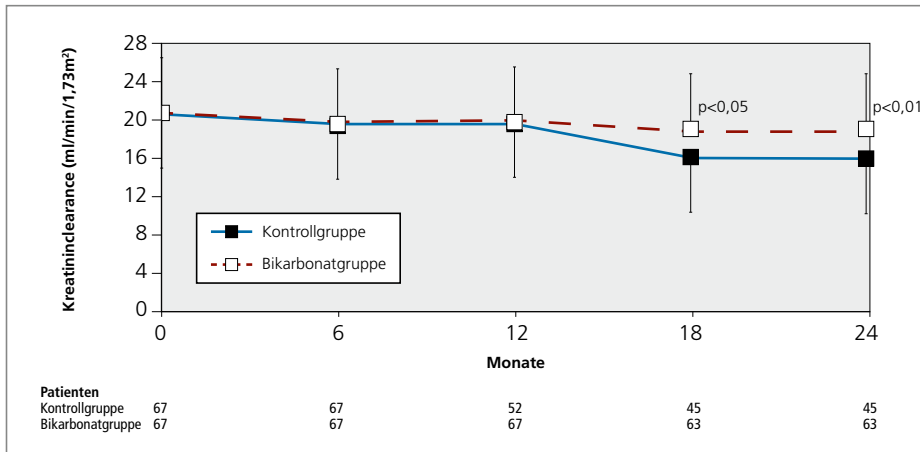


Abb. 1: Abfall der Kreatinin-clearance in der Bikarbonatgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 2 Jahren<sup>11</sup>

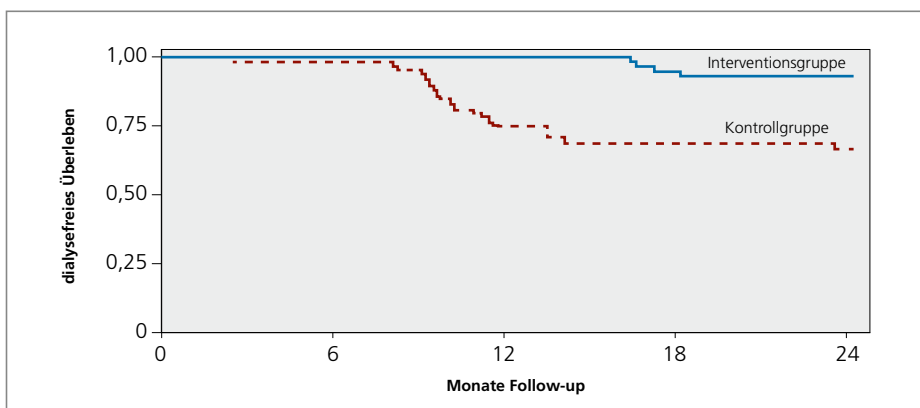
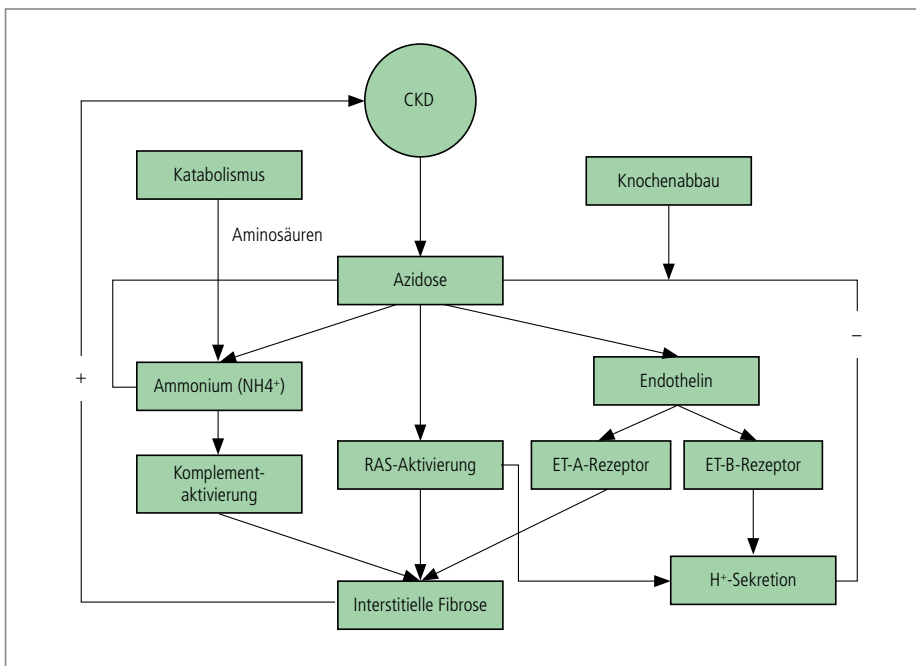


Abb. 2: Kaplan-Meier-Schätzung des dialysefreien Intervalls in der Bikarbonatgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe<sup>11</sup>

### Alkalithherapie versus Frucht- und Gemüsesdiät – wer gewinnt?

In zwei kürzlich publizierten Studien wurde der Effekt einer basenreichen Diät (viel Gemüse und Früchte) im Vergleich zur Bikarbonattherapie bei Patienten mit CKD-Stadium 4 (eGFR 15–29ml/min) bzw. CKD-Stadium 1–2 (mittlere eGFR zwischen 60–110ml/min) untersucht.<sup>15, 17</sup> Bei CKD-Patienten im Stadium 4 führte sowohl die Bikarbonattherapie als auch die Frucht- und Gemüsesdiät nach einem Jahr zu einem signifikanten Anstieg des Serum-bikarbonats im Vergleich zum Wert zu Beginn der Studie. Dabei war der Anstieg des Bikarbonats in der Bikarbo-



**Abb. 3:** Mögliche Pathomechanismen der Progression der Niereninsuffizienz durch metabolische Azidose. Metabolische Azidose führt zur vermehrten Ammoniagenese in der Niere sowie zum Anstieg von Endothelin 1. Sowohl Ammoniagenese als auch Endothelin 1 führen zu einer tubulointerstitiellen Fibrose mit konsekutiver Progression der Niereninsuffizienz. RAS: Renin-Angiotensin-System. Modifiziert nach <sup>24</sup>

natgruppe signifikant höher als bei den Patienten mit Frucht- und Gemüsediet. Interessanterweise zeigte die eGFR in beiden Gruppen nach einem Jahr keinen Unterschied. Um die Ergebnisse dieser Studie auch für Patienten mit einer leichtgradigen Niereninsuffizienz zu testen, haben die gleichen Autoren eine weitere Studie mit Patienten im CKD-Stadium 1–2 durchgeführt.<sup>15</sup> In dieser Studie betrug die Intervention, die entweder aus Bikarbonatgabe oder der Frucht- und Gemüsediet bestand, nur 30 Tage. Das Plasma Total CO<sub>2</sub> betrug zu Beginn der Studie bei allen Patienten  $\geq 24$  mmol/l. Hier zeigten sich nur für die Patienten im CKD-Stadium 2 eine Abnahme der Albuminurie sowie eine verminderte Ausscheidung von  $\beta$ -D-Glucosaminidase sowie TGF- $\beta$  im Sinne einer geringeren Nierenschädigung. Zusätzlich führte die Frucht- und Gemüsediet zu einem signifikant niedrigeren systolischen Blutdruck.

### Was ist bekannt über die zugrunde liegenden Pathomechanismen?

Mehrere Studien haben gezeigt, dass metabolische Azidose über die Freisetzung von potenziell schädigenden Molekülen zu einer Progression der

chronischen Niereninsuffizienz führt (Abb. 3).<sup>5, 8, 19–22</sup> Nath und Mitarbeiter haben in einem Rattenmodell einen Zusammenhang zwischen der gesteigerten renalen Ammoniagenese und einer progredienten tubulointerstitiellen Schädigung beschrieben, welche durch eine Aktivierung der Komplementkaskade initiiert wurde.<sup>5</sup> Eine andere Gruppe diskutierte den Zusammenhang zwischen Alkalinisierung des Interstitiums durch die Stimulation der renalen Bikarbonatbildung und konsekutiver Kalziumpräzipitation mit Nierenschädigung.<sup>8</sup> Mehrere Arbeiten aus den letzten Jahren haben in einem etablierten CKD-Tiermodell sowie bei Menschen die pathogenetische Rolle von Aldosteron und Endothelin beschrieben.<sup>12, 19, 21, 22</sup> Bei Patienten, die mit Natriumcitrat (Citrat wird in der Leber zu Bikarbonat metabolisiert) behandelt wurden, bestand im Vergleich zur Kontrollgruppe eine geringere Ausscheidung von Endothelin 1 als auch von N-acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase, ein Marker für tubulointerstitielle Schädigung, im Urin.<sup>12</sup> Eine kürzlich erschienene Publikation untersuchte die Genexpression in Madin-Darby-Canine-Kidney-(MDCK-) Zellen, die für 24 Stunden entweder in einem azidotischen pH von 7,0 oder

einem neutralen pH von 7,4 inkubiert wurden.<sup>23</sup> Interessanterweise kodierten 10% der hochregulierten Gene für proinflammatorische Zytokine, die über eine Rekrutierung von Entzündungszellen potenziell zu einer Nierenschädigung im Sinne einer Glomerulosklerose sowie renaler Fibrose führen können.

### Schlussfolgerung

Die zunehmend wachsende Zahl der Studien und somit auch der Evidenz in Bezug auf den Benefit einer Alkalithherapie bei der Hemmung der Progression der chronischen Niereninsuffizienz macht es unerlässlich, sich auch als Allgemeinpraktiker oder Internist mit diesem Thema zu befassen. Diese nebenwirkungsarme wie auch kostengünstige Therapie stellt eine neue und effektive Option zur Nephroprotektion bei der Behandlung chronisch nierenkranker Patienten dar. Dennoch benötigt es weiterhin multizentrische randomisierte Studien, die den Effekt der Alkalithherapie im Vergleich zur diätetischen Intervention bei Patienten in verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz untersuchen. Insbesondere sind die adäquate Dosis sowie der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Alkalithherapie bei der Behandlung der verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz noch ungeklärt, wobei es Hinweise gibt, dass auch bei normalem Serumbikarbonat ein Nutzen bezüglich der Progression der Niereninsuffizienz zu erwarten ist. Bis zur Vorlage der fehlenden Daten gelten die bisherigen Therapieempfehlungen für chronisch nierenkranke Patienten: Beginn der Alkalithherapie mit 0,5 mEq/kg KG/Tag bei einem Serumbikarbonat  $\leq 22$  mmol/l.

Ich danke Herrn Prof. Thomas Fehr für die kritische Durchsicht des Manuskripts. ■

### Literatur:

- <sup>1</sup> Hsu CY, Chertow GM: Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(8): 1419-1425
- <sup>2</sup> Kovesdy CP: Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(8): 3056-3062

- <sup>3</sup> Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K: Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4): 1232-1237
- <sup>4</sup> Kraut JA, Madias NE: Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(1): 19-28
- <sup>5</sup> Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH: Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76(2): 667-675
- <sup>6</sup> Gadola L, Noboa O, Marquez MN et al: Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1224-1230
- <sup>7</sup> Torres VE, Cowley BD, Jr, Branden MG et al: Long-term ammonium chloride or sodium bicarbonate treatment in two models of polycystic kidney disease. *Exp Nephrol* 2001; 9(3): 171-180
- <sup>8</sup> Halperin ML, Ethier JH, Kamel KS: Ammonium excretion in chronic metabolic acidosis: benefits and risks. *Am J Kidney Dis* 1989; 14(4): 267-271
- <sup>9</sup> Mitch WE: Influence of metabolic acidosis on nutrition. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(5): xlvii-xlviii
- <sup>10</sup> Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM: Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 1986; 30(4): 509-517
- <sup>11</sup> de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(9): 2075-2084
- <sup>12</sup> Phisitkul S, Khanna A, Simoni J et al: Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77(7): 617-623
- <sup>13</sup> Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ et al: Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78(3): 303-309
- <sup>14</sup> Wesson DE, Simoni J, Broglio K, Sheather S: Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(4): F830-837
- <sup>15</sup> Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE: Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81(1): 86-93
- <sup>16</sup> Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C et al: Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(5): 714-720
- <sup>17</sup> Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE: A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(3): 371-381
- <sup>18</sup> Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM et al: Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol* 2012; 35(6): 540-547
- <sup>19</sup> Wesson DE, Simoni J: Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78(11): 1128-1135
- <sup>20</sup> Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH: Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17(6): 654-657
- <sup>21</sup> Phisitkul S, Hacker C, Simoni J et al: Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int* 2008; 73(2): 192-199
- <sup>22</sup> Wesson DE, Nathan T, Rose T et al: Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int* 2007; 71(3): 210-217
- <sup>23</sup> Kraut JA: Effect of metabolic acidosis on progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(4): F828-829
- <sup>24</sup> Loniewski I, Wesson DE: Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. *Kidney Int* 2013, epub ahead of print

Autorin:

Dr. med. Nilufar Mohebbi  
Klinik für Nephrologie  
UniversitätsSpital Zürich